

뇌졸중 일차예방을 위한 최신 과학적 근거(2011): 이상지질혈증과 염증

인제대학교 의과대학 상계백병원 신경과, 건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실^a, 을지대학교 의과대학 신경과학교실^b, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실^c, 인제대학교 의과대학 일산백병원 신경과^d, 한림대학교 의과대학 신경과학교실^e, 인하대학교 의과대학 신경과학교실^f, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^g, 울산대학교 의과대학 신경과학교실^h, 서울대학교 의과대학 신경과학교실ⁱ, 서울대학교 의과대학 신경과학교실^j, 성균관대학교 의과대학 삼성의료원 신경과^k

한상원 김한영^a 박종무^b 구자성^c 조용진^d 강규식^b 유경호^e 나정호^f 허지희^g 권순억^h
오창완ⁱ 배희준^j 이병철^e 윤병우^j 정진상^k 홍근식^d

2011 Update of Scientific Statement for the Primary Prevention of Stroke: Dyslipidemia and Inflammation

Sang Won Han, MD, Hahn Young Kim, MD^a, Jong-Moo Park, MD^b, Jaseong Koo, MD^c, Yong-Jin Cho, MD^d, Kyusik Kang, MD^b, Kyung-Ho Yu, MD^e, Joung-Ho Rha, MD^f, Ji Hoe Heo, MD^g, Sun-Uck Kwon, MD^h, Chang Wan Oh, MDⁱ, Hee-Joon Bae, MD^j, Byung-Chul Lee, MD^e, Byung-Woo Yoon, MD^j, Chin-Sang Chung, MD^k, Keun-Sik Hong, MD^d

Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^a, Konkuk University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^b, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^c, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^d, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Ilsan, Korea

Department of Neurology^e, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Department of Neurology^f, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Department of Neurology^g, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^h, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurosurgeryⁱ, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^j, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^k, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: This scientific statement is intended to provide a systematic review of new evidences in dyslipidemia and inflammation for primary stroke prevention.

Methods: Using a structured literature search, we identified major observational studies, clinical trials, meta-analyses, and updated major guidelines published between July 2007 and November 2010. In addition to the brief summary of earlier evidences employed in the first edition of Korean clinical practice guideline for primary prevention of stroke, we summarized the newly identified evidences.

Received July 7, 2011 Revised September 5, 2011

Accepted September 5, 2011

* Keun-Sik Hong, MD

Department of Neurology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel: +82-31-910-7680 Fax: +82-31-910-7368

E-mail: nrhks@paik.ac.kr

* This work is supported by the grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065).

Results: For dyslipidemia, observational studies further support a strong association between ischemic stroke and high total and low-density lipoprotein cholesterol and low high-density lipoprotein cholesterol. Two clinical trials and 6 meta-analyses confirm statin efficacy for primary prevention of stroke in high risk patients. Efficacy of other lipid-lowering agents is not established. For inflammation, inflammatory markers might help to identify patients having high risk for stroke or cardiovascular event and to decide whether statin therapy is indicated, but its usefulness for broad population needs to be confirmed.

Conclusions: Writing committee will continue to keep an eye on upcoming evidences to timely update the guideline for primary stroke prevention in dyslipidemia and inflammation.

J Korean Neurol Assoc 30(3):159-169, 2012

Key Words: Dyslipidemia, Inflammation, Primary prevention, Scientific statement, Stroke

이상지질혈증과 염증과 관련된 뇌졸중 일차예방에 대한 과학적 고찰의 필요성

뇌졸중은 심각한 장애뿐 아니라 사망까지 초래하지만, 치료와 예방이 가능한 질환이다. 최근 뇌졸중 급성기치료에 많은 발전이 있었지만, 뇌졸중으로 인한 사회경제적 부담을 줄이는 가장 좋은 방법은 예방이다. 생애 첫 뇌졸중은 우리나라에서 발생하는 전체 뇌졸중의 2/3를 차지하며,¹ INTERSTROKE 연구에 의하면 뇌졸중의 주요 위험인자의 뇌졸중 발생 인구집단 기여 위험도(population-attributable risk)가 90%이므로,² 적극적인 위험인자 관리를 통한 뇌졸중 일차예방이 매우 중요하다.

뇌졸중임상연구센터는 보건복지가족부의 지원을 받아 뇌졸중 진료지침 집필위원회를 구성하여 국내 상황에 맞게 일차예방, 급성기 치료, 이차예방 분야에 대한 한국뇌졸중진료지침을 만들었다. 뇌졸중일차예방집필위원회는 American Stroke Association (ASA), European Union Stroke Initiative (EUSI), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of Physician (RCP)의 뇌졸중일차예방진료지침을 분석하고, 2007년 6월30일까지 발표된 근거를 반영하여 2009년 10월 뇌졸중일차예방진료지침 제1판을 발행하였다.³ 그 이후 이상지질혈증과 염증 분야에서 외국의 주요 진료지침이 부분 개정되었고, 임상진료에 영향을 줄 수 있는 주요 연구결과가 다수 발표되었다.

뇌졸중임상연구센터운영위원회는 새롭게 발표된 근거를 검토한 결과, 뇌졸중 일차예방을 위한 이상지질혈증과 염증에 관한 현재의 진료지침을 개정할 정도는 아니지만, 기존 근거와 새로운 근거를 체계적으로 정리하여 소개하는 것이 필요하다고 판단하였다. 이에 진료지침 개정의 근거문헌조사를 위한 검색 도구로 MEDLINE/PubMed를 이용, ‘dyslipidemia’, ‘inflammation’, ‘stroke’, ‘primary prevention’을 핵심 검색어로 하여 2007년 7월 1일부터 2010년 11월 30일까지 영어로 발표된 메타분석, 체계적 고찰(systematic review), 무작위배정 임상 연구를 검색하

였다. 또한 치료지침 개정작업 중이던 2010년 12월에 미국뇌졸중학회(American Stroke Association, ASA)에서 뇌졸중 일차예방을 위한 진료지침 개정안을 전자 출간하였다.⁴ 본 논문에서는 검색을 통하여 확인된 연구 결과와 ASA에서 제시한 최신 진료지침을 정리하여 뇌졸중 일차예방을 위한 이상지질혈증과 염증에 대한 새로운 근거를 제시하고자 한다.

이상지질혈증에 대한 2007년 6월 이전까지의 근거와 현재 국내 진료지침

제1판 진료지침 작성에 사용되었던 이상지질혈증에 대한 2007년 6월 말까지 근거를 정리하면 다음과 같다.

초기 역학조사에서 혈중 콜레스테롤 수치와 뇌졸중 발생 사이에 일관된 관련성이 없었으나, 이는 허혈뇌졸중뿐 아니라 출혈성 뇌졸중까지 연구에 포함한 결과로 생각한다.⁵⁻⁸ 허혈뇌졸중만 따로 분석한 경우, EUROSTROKE 연구⁹ 심혈관질환 없는 성인 남녀를 대상으로 하였던 Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 연구에서는 혈중 콜레스테롤 수치와 허혈 뇌졸중과의 관련성이 뚜렷하지 않았다.¹⁰ 그러나 대부분의 역학적 관찰연구에서 총 콜레스테롤이 높은 경우 허혈뇌졸중 위험이 증가하였는데, 350,977명의 남자를 대상으로 하였던 Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) 연구에서는 총 콜레스테롤이 증가할수록 비출혈성 뇌졸중에 의한 사망이 증가하였고, 50-69세 남자 흡연자 28, 519명을 대상으로 한 Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) 연구에서는 총 콜레스테롤이 ≥ 7 mmol/L (≥ 271 mg/dL) 이상인 경우 뇌경색 위험이 증가하였다.^{6,11} 심혈관질환이 없는 30-54세 여자 24,343명을 대상으로 시행한 Women's Pooling Project 연구에서도 총 콜레스테롤이 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 증가할 때마다 치명적 허혈뇌졸중 위험이 25%씩 증가하였다.¹² 또한 전체 연구대상의 80%가 아시아인이었던 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC, n=352,033) 연구에서도 총 콜레스테롤

이 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 증가 할 때 허혈뇌졸중 발생위험이 25%씩 증가하였다.¹³

이러한 연구결과를 고려할 때 남녀 모두 총 콜레스테롤 수치와 허혈뇌졸중 발생 간에는 명백한 연관성이 있다.^{11,14} 그러나 저밀도 지단백질(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤과 허혈뇌졸중 발생과의 관계에 대한 역학적 관찰연구에 대한 결과는 많지 않으며, 연구에 포함된 환자수가 적어서 일치하는 결과는 없다.^{10,15,16}

고밀도 지단백질(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤과 허혈뇌졸중 발생과의 관계도 ARIC 연구에서는 관련성이 없었으나,¹⁰ 대부분의 전향적 역학연구에서는 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우 허혈뇌졸중 위험이 증가하였다. 남성의 경우 3개의 전향적 연구에서 HDL 콜레스테롤 수치가 30-35 mg/dL 이하로 낮은 경우 허혈뇌졸중의 발생이 증가하는 것으로 밝혀졌다.^{11,17,18} Copenhagen City Heart 연구에 의하면 남녀 모두에서 HDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 증가할 때 비출혈성 뇌졸중이 47% 감소하였다.¹⁹ 그러나 Cardiovascular Health Study 경우 HDL 콜레스테롤이 높은 남성은 허혈뇌졸중 위험이 감소하였지만, HDL 콜레스테롤이 높은 여성에서는 허혈뇌졸중이 감소하지는 않았다.²⁰ 따라서 HDL 콜레스테롤과 허혈뇌졸중의 연관성이 남성에서는 비교적 일관된 연관성이 있었지만, 여자에서는 더 연구가 필요하다.

중성지방(triglyceride, TG)과 뇌졸중과의 관계에 대한 자료는 충분하지 않지만, 고중성지질혈증(hypertriglyceremia)은 대사증후군의 일부이며 대사증후군은 허혈성 뇌졸중의 발생을 증가시키는 경향이 있다.^{15,19}

혈중 지질과 지단백질(total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and lipoprotein[a])은 허혈뇌졸중 발생과 관련이 있는 것으로 추정하지만 관상동맥질환처럼 일관된 결과는 없다. 이는 허혈뇌졸중 발생에 죽상동맥경화 이외에 여러 기전이 관여하고 있기 때문으로 생각하며, 뇌졸중 아형별로

혈중지질과의 관련성과 새로운 혈청 표지자에 대한 연구가 필요하다.

스타틴(statins) (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A [HMG-CoA] reductase inhibitor)은 제형과 용량에 따라 LDL 콜레스테롤 수치를 40-50% 감소시킨다. 9개 임상시험 메타분석 결과, 스타틴 치료는 심혈관질환이 있는 환자나 고위험군 환자 1,000명을 5년간 치료했을 때 9건의 뇌졸중을 예방할 수 있는 것으로 밝혀졌다.²¹ 총 26개 90,000명 이상이 포함된 메타분석에서도 스타틴은 뇌졸중 발생을 21% (95% CI, 15% to 27%) 가량 감소시키는 효과가 있었다.²² Treating to New Targets (TNT) 연구는 안정성 관상동맥질환이 있고 LDL 콜레스테롤 수치가 130 mg/dL 이하인 10,001명 환자를 대상으로 저용량(atorvastatin 10 mg)과 고용량(atorvastatin 80 mg)의 스타틴효과를 비교하였는데, 고용량 스타틴 투여군에서 주요 심뇌혈관질환 발생이 22% 감소하였고(10.9% vs 8.7%; HR=0.78; 95% CI 0.69 to 0.89; $p<0.0001$), 뇌혈관질환 발생도 23% (HR=0.77; 95 % CI, 0.64 to 0.93; $p=0.007$) 감소하였다.²³ 스타틴치료는 죽상경화(atherosclerosis)나 죽상경화 고위험군(high risk for atherosclerosis) 환자에서 뇌졸중 발생위험을 감소시켰는데, 이는 죽상경화 진행을 억제하거나 호전시키는 효과에 의한 것으로 생각한다.^{21,22}

당뇨병 환자에서 뇌졸중을 일차결과변수로 정하여 스타틴효과를 평가한 임상시험은 없었고 대부분 소집단(subgroup) 또는 이차결과변수 분석을 통하여 스타틴의 뇌졸중 예방 효과를 평가하였다. Cholesterol and recurrent events (CARE)와 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) 임상시험의 당뇨병 환자 소집단 분석에서는 스타틴의 뇌졸중 예방효과가 증명되지 않았다.^{24,25} 그러나 HPS 연구 소집단 분석에서 5,963명의 당뇨병 환자에게 최선의 약물치료에 스타틴을 추가하면, 심혈관질환 동반 여부나 총 콜레스테롤 수치와 상관없이 주요 심뇌혈관질환 발생을 22% (95% CI 13% to 30%), 뇌졸중 발생을 24% (95% CI 6% to 39%; $p<0.01$) 감

Table 1. 2009 Korean Stroke Guideline of Dyslipidemia Management for Primary Stroke Prevention

1. 저밀도지단백질 콜레스테롤 치료 목표 수치는 일반적인 권고사항에 따른다.
 - 1) 관상동맥질환이 있거나 이에 상당하는 위험요인(경동맥 질환, 말초혈관 질환, 복부동맥류, 당뇨병 등)이 있는 경우, 저밀도지단백질 콜레스테롤을 100 mg/dL보다 낮게 유지한다.
 - 2) 위험인자 2개 이상인 경우, 저밀도지단백질 콜레스테롤을 130 mg/dL보다 낮게 유지한다.
 - 3) 위험인자 1개 이하인 경우, 저밀도지단백질 콜레스테롤을 160 mg/dL보다 낮게 유지한다.

(위험인자의 정의: 흡연, 고혈압, 고밀도 콜레스테롤 <40 mg/dL, 직계 가족 중 남자는 55세 미만에서, 여자는 65세 미만에서 관상동맥질환의 병력이 있는 경우, 위험 연령[남자는 45세 이상, 여자는 55세 이상]) (권고수준 A, 근거수준 Ia).
2. 관상동맥질환이 있거나 관상동맥질환 질환의 위험성이 높은 고혈압 환자의 경우, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 수치가 정상이라도 생활습관의 변화와 함께 스타틴 치료가 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
3. 성인 당뇨병 환자의 경우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 치료 목표는 100 mg/dL 미만을 권장한다(권고수준 A, 근거수준 Ia). 특히 다른 위험인자를 동반한 제2형 당뇨병 환자의 경우 뇌졸중 1차 예방을 위해 스타틴을 이용한 혈중 지질 강하 치료가 추천된다(권고수준 A, 근거수준 Ib).
4. 관상동맥질환이 있으면서 고밀도 지단백질 콜레스테롤 수치가 낮은 환자는 체중을 줄이고, 신체활동을 늘리며, 금연등과 함께, 니아신이나 젬피프로질 투여가 추천될 수 있다(권고수준 A, 근거수준 Ib).

소시켰다.²⁶ 기존 심혈관질환 없이 LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이하이면서 한가지 이상의 위험인자(retinopathy, albuminuria, current smoking, or hypertension)를 가지고 있는 2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였던 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서도 스타틴치료는 뇌졸중 발생을 48% (95% CI 11% to 69%) 감소시켰다.²⁷

스타틴 이외의 다른 고지혈증치료제의 뇌졸중 예방효과는 아직 검증되지 않았다. 니아신(niacin) 치료는 일과성허혈발작을 포함한 뇌혈관질환 발생을 24%까지 감소시키는 효과가 있었으나, 안면홍조 같은 부작용 빈도가 높았다.²⁸ 심혈관질환이 있고 HDL 콜레스테롤이 40 mg/dL 이하인 남자에게 gemfibrozil 투여하면 뇌졸중 발생이 25% 감소하였다(6.0% vs 4.6%; HR=0.75; 95% CI 0.53 to 1.06; $p=0.10$).²⁹

제1판 뇌졸중진료지침에서 일차예방을 위한 이상지질혈증의 권고사항은 이러한 근거를 바탕으로 기술하였다(Table 1).

2007년 7월 1일부터 2010년 11월 30일 사이에 새롭게 발표된 이상지질혈증에 대한 주요 관찰연구 결과

연구결과를 종합하면 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤과 허혈뇌졸중 발생과는 명확한 관련성이 있다.⁴ 남녀 모두에서 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 높으면 허혈뇌졸중 발생이 증가하지만 낮은 경우에는 출혈뇌졸중 발생이 증가하였다.⁴ 대부분 역학연구에서 HDL 콜레스테롤 수치가 증가하면 뇌졸중 발생이 감소하는 경향을 보였으며,³⁰ 다섯 개 전향적 코호트연구를 메타분석한 결과, HDL 콜레스테롤 수치가 10 mg/dL 증가하면 뇌졸중 발생위험도가 11~15% 감소하는 것으로 밝혀졌다.³¹ 중성지방 수치와 허혈성 뇌졸중 발생과는 일관된 관련성이 없었으나, 이는 부분적으로 연구에 따라 공복 또는 식후 중성지방 수치를 사용한 결과로 생각한다.⁴ 총 14,000여 명을 대상으로 시행한 Copenhagen City Heart 연구에서는 남녀 모두에서 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방 수치가 증가할수록 허혈 뇌졸중 발생위험도가 증가하였다. 이 연구에 의하면 다변량 보정(multivariate adjustment) 이후, 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방이 89 mg/dL 증가함에 따라 허혈뇌졸중 발생위험도가 15% 증가하였으며, 55세 이상의 남녀에서 중성지방이 443 mg/dL 이상이면 10년 내 허혈뇌졸중 발생 확률은 각각 16.7%, 12.2%이었다.³² 그러나 Women's Health Study (WHS) 연구에서 금식하지 않은 상태에서 측정된 중성지방 수치와 허혈뇌졸중을 포함한 심혈관질환 발생위험과는 관련성이 없었다.³³

일부 역학연구에서 lipoprotein(a) [Lp(a)] 수치가 높으면 뇌졸중

발생위험도가 증가하였다. 31개 연구(56,010명)를 메타분석한 결과, 뇌졸중 환자에서 Lp (a) 수치가 유의하게 높았고, Lp (a) 수치가 가장 높은 집단(highest tertile)은 가장 낮은 집단(lowest tertile)에 비하여 뇌졸중 발생 위험도가 22% (95% CI, 4% to 43%) 높았다.³⁴

2007년 7월 1일부터 2010년 11월 30일 사이에 새롭게 발표된 이상지질혈증 치료에 대한 주요 임상시험 결과

‘이상지질혈증 치료의 뇌졸중 일차예방 효과(Dyslipidemia Treatment for Primary Stroke Prevention)’ 검색결과, 주제에 적절한 2개의 무작위배정 임상시험과 6개의 메타분석 연구가 확인되었다. 본 논문에서는 스타틴 임상시험 결과를 먼저 소개 후, 스타틴 이외의 지질조절약물 임상시험 결과(Table 2)와 외국 뇌졸중 진료지침 개정 현황을 소개하고자 한다.

1. 스타틴(statin)

1) Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein

2008년 발표된 Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) 연구는 심혈관질환이 없고, LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이하, 혈청 hs-CRP (high sensitive-C-reactive protein) 2.0 mg/L 이상인 50세 이상의 남자 또는 60세 이상의 여자가 대상인 무작위배정 이중눈가림 속 임약 대조연구이다.³⁵ 총 17,802명 환자를 대상으로 rosuvastatin 20 mg 투여군과 속임약 대조군 사이에 첫 뇌졸중을 포함한 주요 심혈관질환 발생을 비교하였다. 일차결과변수는 주요 심혈관질환 사건(비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 불안정협심증과 동맥 개통 시술을 위한 입원, 심혈관질환 사망)이었고, 이차결과변수는 일차결과변수에 포함된 각 혈관사건과 전체 사망이었다.

연구는 추적기간 중앙값 21개월(최대 60개월) 이후 조기 종료되었으며, rosuvastatin 투여군의 LDL 콜레스테롤 수치는 50%, hs-CRP는 37% 감소하였다. 관찰기간 중 일차결과변수의 발생은 대조군 251명(1.36 per 100 person-years), rosuvastatin 치료군 142명(0.77 per 100 person-years)으로 rosuvastatin이 주요 심혈관질환을 44% 감소시켰다(HR for rosuvastatin, 0.56; 95% CI, 0.46 to 0.69; $p<0.00001$). 이차결과변수 중 rosuvastatin 치료군에서 심근경색 발생은 54% (HR, 0.46; 95% CI, 0.30 to 0.70; $p=0.0002$), 그리고 뇌졸중 발생은 48% (HR, 0.52; 95% CI, 0.34 to 0.79; $p=0.002$) 감소하였다. 전체 사망은 대조군 247명(1.25 per 100 person-years), rosuvastatin 치료군 198명(1.00

Table 2. Summary of clinical trials or meta-analyses included in the current scientific statement for dyslipidemia management for primary stroke prevention

Studies	Year	Design	Participant (number of patients)	Results
Statin				
Ridker et al. ³⁵ (JUPITER trial)	2008	Randomized, double-blind, placebo controlled trials	Apparently healthy men and women with LDL cholesterol levels \leq 130 mg/dL and hs-CRP \geq 2.0 mg/L (17,802)	Rosuvastatin reduced stroke (HR 0.52 [0.34-0.79], $p=0.002$) as well as the primary end point of first major cardiovascular event (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina, an arterial revascularization procedure, or confirmed death from cardiovascular causes) (HR 0.56 [95% confidence interval, 0.46-0.69], $p<0.00001$).
Amarenco et al. ³⁷	2009	Meta-analysis of 23 randomised controlled trials	Statins in combination with other preventive strategies (165,792)	For primary stroke prevention, reduction of stroke with statin (RR 18%, [13-2], $p<0.0001$). For each 1 mmol/L (39 mg/dL) decrease in LDL cholesterol, the relative risk reduction for stroke was 21.1% [6.3-33.5] ($p=0.009$). No increase in hemorrhagic stroke with statin use (RR 1.03 [0.75-1.41], $p=0.88$)
Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators	2010	Meta-analyses of 5 more vs less intensive, and 21 statin vs control treatment data from randomised trials	Individual participant data of more vs less intensive statin regimens (5 trials; 39,612) and of statin versus control (21 trials, 129 526)	As compared to less intensive statin therapy, more intensive statin therapy further reduced major vascular events (RR 15% [11-18], $p<0.0001$), and ischemic stroke (RR 16% [5-26], $p=0.005$). Similar proportional reductions in major vascular events per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction in all 26 trials (rate ratio 0.78, 0.76-0.80, $p<0.0001$)
Mora et al. ³⁹	2010	Subgroup analysis of JUPITER trial and meta-analysis of 5 randomised controlled trials	Women from primary prevention trials (6,801 and 20,147)	In JUPITER trial, rosuvastatin reduced cardiovascular disease for both women (HR, 0.54, 0.37-0.80, $p<0.002$) and men (HR, 0.58, 0.45-0.73, $p<0.001$) with similar relative risk reductions. In a meta-analysis of 13,154 women for analyzing primary prevention efficacy, statins reduced cardiovascular disease by 37% (RR 0.63 [0.49-0.82], $p<0.001$).
Niacin				
Bruckert et al. ⁴⁰	2010	Meta-analysis of 14 trials (11 randomised controlled trials)	Mostly in patients in secondary prevention, with various dosages of nicotinic acid 1-3 g/day Active (2,682) and control group (3,934)	Reduction of major coronary events (relative odds reduction=25% [13-35]), stroke (26% [8-41]) and any cardiovascular events (27% [15-37]) in primary analysis. No reduction of stroke in sensitivity analysis excluding the largest trial. Enrolled studies were conducted before the statin era.
Fibrate				
Saha et al. ⁴³	2009	Meta-analysis of 6 randomized placebo-controlled trials	Type 2 diabetes (11,590)	No reduction in stroke (pooled RR 0.73-1.05, $p=0.16$) as well as in unstable angina, invasive coronary revascularization, cardiac mortality, or all-cause mortality. Reduction in non-fatal myocardial infarction by about 21% (pooled relative risk 0.79, $p=0.006$).
The ACCORD Study Group ⁴²	2010	Randomised trial (intensive glycemic control or standard therapy) with randomised lipid trial in a 2x2 factorial design	Type 2 diabetes with open-label simvastatin and either masked fenofibrate or placebo (5,518)	No reduction in stroke; 0.38%/year in the fenofibrate group and 0.36%/year in the placebo group (HR 1.05 [0.71-1.56], $p=0.80$) as well as in the primary outcome (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes); 2.2%/year in the fenofibrate group and 2.4%/year in the placebo group (HR 0.92 [0.79-1.08], $p=0.32$).
Jun et al. ⁴⁴	2010	Meta-analyses of 18 randomised controlled trials	Individual participant data of assessing the effects of fibrates on cardiovascular outcomes compared with placebo (45,058)	No reduction of stroke (-3%, -16-9, $p=0.69$), but reduction of major cardiovascular events (RR 10% [10-18], $p=0.048$) and coronary events (RR 13% [7-19], $p<0.0001$).

ACCORD; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, CVD; cardiovascular disease, HR; hazard ratio, hs-CRP; high sensitive-C-reactive protein, JUPITER; Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, LDL; low-density lipoprotein, RR; relative risk.

per 100 person-years)으로 rosuvastatin 치료군에서 전체 사망이 20%로(HR, 0.80; 95% CI, 0.67 to 0.97; $p=0.02$) 유의하게 낮았다. 또한 이러한 효과는 모든 소집단에서 일관되게 나타났다. 부작용은 rosuvastatin 치료군에서 대조군에 비하여 출혈뇌졸중, 근육병, 암 발생이 높지는 않았지만, 당뇨병 발생 보고률이 높았다(3.0% vs 2.4%, $p=0.01$).

그러나 JUPITER 연구는 hs-CRP 수치가 낮은 환자를 포함시키지 않았으며, 임상시험에 들어오기 이전부터 복용 중이던 아스피린 같은 병용약물의 영향에 대한 분석결과를 제시하지 않았다. 또한, 추적기간이 평균 2년 미만으로 짧고 충분한 수의 일차결과변수가 발생하지 않은 상태에서 연구가 조기에 종료되어, 장기간 치료 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하다.³⁶ 결론적으로 JUPITER 연구는 심혈관질환이 없고, LDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이하, 혈청 hs-CRP 2.0 mg/L 이상인 50세 이상의 남자나 60세 이상의 여자에서 rosuvastatin이 뇌졸중이나 심혈관질환 발생위험도를 감소시키는 것은 입증하였으나, 짧은 연구기간과 앞서 기술한 제한점을 고려하여 임상진료에 적용하여야 한다. 또한 현재까지 스타틴치료 결정에 있어 hs-CRP 검색의 비용효과분석(cost-effectiveness analysis) 결과가 없으며, 치료를 하면서 hs-CRP 수치를 모니터링 하는 것이 스타틴 용량을 조절하는데 유용한 지에 대한 자료도 없다는 점을 고려하여야 한다.

2) Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention

고위험군에서 뇌졸중 일차예방 또는 이차예방 목적으로 스타틴 사용군과 대조군(속임약 혹은 스타틴을 사용하지 않은 경우)을 비교한 무작위배정임상시험에 대한 메타분석 연구이다.³⁷ 뇌졸중 일차예방에 관한 스타틴효과의 메타분석에는 총 23개 연구 165,792명이 포함되었는데, 스타틴 치료군에서 뇌졸중 발생이 18% (95% CI 13% to 23%; $p<0.0001$) 감소하였고, 출혈뇌졸중 발생은 증가하지 않았다(RR, 1.03, 95% CI 0.75 to 1.41, $p=0.88$). 결론적으로 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤이 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 감소하면 뇌졸중 발생이 21.1% (95% CI, 6.3% to 33.5%; $p=0.009$) 감소하여 고위험군에서 스타틴의 뇌졸중 일차예방 효과를 보여주었다.

3) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials

연구자는 LDL 콜레스테롤을 적극적으로 감소시키는 치료방법에 대한 안전성과 효과를 조사하기 위하여, 26개 뇌졸중 일차예방과 이차예방 임상시험(170,000명)을 메타분석하였다.³⁸

저용량스타틴치료군에 비하여 고용량스타틴치료군에서 LDL 콜레스테롤 수치가 0.51 mmol/L (19.7 mg/dL) 더 감소하였으며, 주요 심뇌혈관질환 발생은 15% (95% CI 11% to 18%; $p<0.0001$), 허혈뇌졸중 발생은 16% (95% CI 5% to 26%; $p=0.005$) 감소하였다. 속임약으로 대조군을 사용한 연구만 분석한 경우에도 결과는 비슷하였고, 두 가지 연구방법을 모두 포함한 전체 분석에서는 LDL 콜레스테롤 1 mmol/L 감소 때 22% (RR, 0.78, 95% CI 0.76–0.80; $p<0.0001$) 뇌졸중 발생감소 효과가 있었다. 특히 소집단 분석에서 혈관질환이 없었던 환자에서 스타틴으로 LDL 콜레스테롤을 1 mmol/L 감소시키면 뇌졸중 발생이 25% (99% CI 18% to 31%; $p<0.0001$) 감소하여 뇌졸중 일차예방에 스타틴이 효과가 있음을 다시 확인할 수 있었다.

4) Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials

심혈관질환이 없는 여성에서 스타틴의 심혈관질환 예방효과는 논란이 있다. 연구자는 2010년 JUPITER 연구결과를 성별에 따라 분석하였고, 주로 여성을 대상으로 하였거나 여성에 대한 결과를 보고한 이전의 임상시험과 합쳐서 메타분석을 실시하여 여성에서 스타틴의 심혈관질환 일차예방 효과를 평가하였다.³⁹ JUPITER 연구만 보면 rosuvastatin의 심혈관질환 예방효과는 남성(HR, 0.58; 95% CI, 0.45 to 0.73; $p<0.001$)과 여성(HR, 0.54; 95% CI, 0.37 to 0.80; $p=0.002$)에서 비슷하였다. JUPITER 연구를 포함 총 13,154명 여자를 대상으로 메타분석한 결과, 스타틴은 여성에서 심혈관질환 발생을 37% (RR, 0.63; 95% CI, 0.49 to 0.82; $p<0.001$; p for heterogeneity=0.56) 감소시켰다. 이 연구는 여성에서 스타틴이 심혈관질환 일차예방에 효과적이라는 것을 증명했지만, 뇌졸중 일차예방 효과만 따로 분석한 결과는 없다.

2. 니아신(niacin)

1) Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis

2007년 이후 니아신 단일요법 효과를 평가한 임상시험은 없다. 2010년 메타분석에 의하면 니아신(1-3 g/day) 투여는 HDL 콜레스테롤 수치를 20% 증가시키며, LDL 콜레스테롤 수치를

16%, 중성지방 수치를 20% 감소시킨다.⁴⁰ 총 14개 연구(니아신 사용군 2,647명, 대조군 3,898명)에 대한 메타분석 결과, 니아신은 주요 심혈관질환을 25% 감소시켰으며(relative OR=25%, 95% CI 13% to 35%, $p<0.0001$), 뇌졸중을 26% 감소시켰다(26%, 95% CI 8% to 41%, $p=0.007$).⁴¹ 그러나 대부분의 니아신 임상시험이 심혈관질환 환자를 대상으로 이차예방 효과를 평가한 것이며, 스타틴을 표준치료로 사용하기 이전에 시행되어 스타틴 치료군이 대조군인 경우가 매우 적다. 또한, 니아신 단일요법보다는 다른 제제와의 병용요법 효과를 분석한 연구가 대다수이므로, 심혈관질환 일차예방을 위한 니아신 단일요법의 효과가 확실히 규명되지 않았다.

3. 파이프레이트(fibrate)

1) Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus

2007년 이후 파이프레이트 단일요법효과에 관한 연구는 없으며, 2010년 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 심바스타틴 공개치료(open label)와 함께 파이프레이트 병용요법효과를 분석하였다.⁴² 당뇨병 환자 총 5,518명을 파이프레이트 투여군과 속임약 대조군으로 무작위 배정하여, 일차결과변수인 주요 심혈관질환사건(비치명적 심근경색과 뇌졸중, 심혈관질환 사망)의 발생을 분석하였다. 평균 4.7년의 추적기간 동안 대조군 310명(2.4% rate/year), 파이프레이트 투여군 291명(2.2% rate/year)에서 일차결과변수가 발생하여, 양 군 사이에 유의한 차이는 없었다(HR in the fenofibrate group, 0.92; 95% CI, 0.79 to 1.08; $p=0.32$). 뇌졸중은 대조군 48명(0.36% rate/year), 파이프레이트군 51명(0.38% rate/year)에서 발생하여 역시 유의한 차이가 없었다(HR in the fenofibrate group, 1.05; 95% CI, 0.71 to 1.56; $p=0.80$). 결론적으로 당뇨병을 가진 고위험군 환자에서 심혈관질환 예방을 위하여 심바스타틴과 파이프레이트 병용요법을 추천하지 않는다. 그러나 소집단 분석에서 중성지방 수치가 높고 HDL 콜레스테롤 수치가 낮은 환자에서는 파이프레이트 병용요법이 효과가 있을 가능성은 있다($p=0.057$ for interaction).

2) Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials

이 연구는 다른 메타분석과 6개 무작위배정 임상시험에 포함된 당뇨병 환자 총 11,590명의 개별 데이터를 합쳐서 분석하였다(individual patient data pooled analysis). 파이프레이트 치료

군에서 사망률, 협심증과 뇌졸중 발생이 감소하지는 않았으나 비치명적 심근경색 발생은 21% (pooled RR 0.79, $p=0.006$) 감소하였다.⁴³

3) Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis

2010년 파이프레이트의 심혈관질환 예방효과에 대하여 18개 무작위배정 임상시험(총 45,058명)을 메타분석한 결과, 파이프레이트는 중성지방을 유의하게 감소시켰으며 주요 심혈관질환 발생을 10% 감소시켰다(0.90, 95% CI 0.82 to 1.00; $p=0.048$).⁴⁴ 그러나 뇌졸중 발생을 보고한 8개 연구 27,021명에 대한 분석에서 파이프레이트는 뇌졸중 발생을 줄이지 못하였다(1.03, -3%, 95% CI 0.91 to 1.16; $p=0.687$).

이상의 결과를 고려하면 현재까지 뇌졸중 일차예방에 대한 파이프레이트의 효과는 명확하지 않으며 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자군에서 추가 임상시험이 필요할 것이다.

4. 에제티미브(ezetimibe)

에제티미브는 LDL 콜레스테롤과 중성지방 수치를 감소시키며 HDL콜레스테롤수치를 증가시키는 새로운 약물로 심혈관질환이나 뇌졸중 일차예방에 대한 에제티미브 단일요법의 효과를 평가한 임상시험은 없다.⁴⁵

뇌졸중 일차예방과 관련된 이상지질혈증에 대한 외국 뇌졸중 진료지침 개정 현황

1. European Stroke Organization (ESO)

ESO는 2003년 진료지침 발표 이후부터 2007년 12월까지 발표된 연구결과를 반영하여 2008년 허혈뇌졸중과 일과성뇌허혈 진료지침 개정안을 발표하였다.⁴⁶ 이상지질혈증과 뇌졸중 일차예방에 관련된 개정된 사항은 다음과 같다(Table 3). “정기적인 콜레스테롤 평가가 필요하며, 콜레스테롤이 높은(e.g. LDL > 150 mg/dL [3.9 mmol/L]) 환자는 생활방식 개선과 함께 스타틴 치료가 필요하다.” 이는 이전 권고안 “고위험 환자에서 콜레스테롤을 낮추는 치료를 권장한다. Cholesterol-lowering therapy (simvastatin) is recommended for high-risk patients (Class I, Level A)”에 비하여 고콜레스테롤혈증에 대한 기준을 LDL > 150 mg/dL으로 구체적으로 제시하였고, 스타틴도 심바스타틴으로 제한하지 않았다.

Table 3. Recent Updates of American and European Guidelines of Dyslipidemia for Primary Stroke Prevention

2008 European Stroke Organization (ESO)⁴⁶

1. Blood cholesterol should be checked regularly. It is recommended that high blood cholesterol (e.g. LDL > 150 mg/dL [3.9 mmol/L]) should be managed with lifestyle modification (Class IV, Level C) and a statin (Class I, Level A).

2010 American Stroke Association (ASA)⁴

1. Treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor (statin) medication in addition to therapeutic lifestyle changes with LDL-cholesterol goals as reflected in the NCEP guidelines is recommended for primary prevention of ischemic stroke in patients with coronary heart disease or certain high-risk conditions such as diabetes (Class I; Level of Evidence A).
2. Fibrin acid derivatives may be considered for patients with hypertriglyceridemia, but their efficacy in the prevention of ischemic stroke is not established (Class IIb; Level of Evidence C).
3. Niacin may be considered for patients with low HDL cholesterol or elevated lipoprotein (a), but its efficacy in prevention of ischemic stroke in patients with these conditions is not established (Class IIb; Level of Evidence C).
4. Treatment with other lipid-lowering therapies, such as fibrin acid derivatives, bile acid sequestrants, niacin, and ezetimibe, may be considered in patients who do not achieve target LDL cholesterol with statins or cannot tolerate statins, but the effectiveness of these therapies in decreasing risk of stroke is not established (Class IIb; Level of Evidence C).
5. Treatment of adults with diabetes with a statin, especially those with additional risk factors, is recommended to lower risk of a first stroke (Class I; Level of Evidence A).
6. The use of monotherapy with a fibrate to lower stroke risk might be considered for patients with diabetes (Class IIb; Level of Evidence B).
7. The addition of a fibrate to a statin in persons with diabetes is not useful for decreasing stroke risk (Class III; Level of Evidence B).

2. American Stroke Association (ASA)

2006 진료지침 발표 이후부터 2009년 4월까지 발표된 연구 결과를 반영하여 2010년 뇌졸중 일차예방을 위한 진료지침 개정안을 발표하였다(Table 3).⁴ 이상지질혈증과 뇌졸중 일차예방에 관련하여 개정된 사항을 간략하게 정리하면, 니아신, 파이프레이트, 에제티미브 같은 스타틴 이외의 지질조절약물은 스타틴을 사용하지 못하는 경우나 특정 상황에서 사용할 수는 있으나 그 효과는 모두 확실하지 않다. 스타틴 이외의 지질조절 약물은 모두 일부 환자(limited or very limited populations)에서 연구된 결과이므로(Level of Evidence B or C), 일반화가 어렵고 국내에서 진료지침을 개정할 때에도 이러한 제한점을 고려할 필요가 있다.

뇌졸중 일차예방에서 이상지질혈증에 대한 국내 진료지침 개정을 위한 제안

이상 소개한 연구결과를 요약하면, 두 개의 메타분석에서 스타틴의 뇌졸중 일차예방 효과를 확인하였다. 또한, JUPITER 연구에서 심혈관질환이 없고 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이하, 혈청 hs-CRP 수치 2.0 mg/L 이상인 50세 이상 남자나 60세 이상 여자에서 스타틴이 첫 뇌졸중이나 심혈관질환 발생을 감소시켰다. 그러나 치료기간이 평균 2년 미만으로 짧고 충분한 수의 뇌졸중이나 심혈관질환이 발생하지 않은 상태에서 연구가 초기에 종료된 점, hs-CRP 검색의 비용효과분석이 없는 점을 고려할 때, JUPITER 연구결과를 진료지침에 바로 반영하기는 어렵다.

뇌졸중이나 심혈관질환 일차예방에 대한 니아신 단독요법의 효과는 아직 증명되지 않았으므로, 이에 대한 진료지침 개정은 필요 없을 것으로 생각한다. 파이프레이트는 메타분석 결과 주요 심혈관질환 발생은 감소시켰으나 뇌졸중 발생을 감소시켰다는 증거는 없으므로, 이에 대한 진료지침 개정은 필요하지 않다고 생각한다.

결론적으로 현재까지의 근거를 종합하면, 이상지질혈증 분야에서 뇌졸중 일차예방에 대한 진료지침 개정은 필요하지는 않다고 생각한다. 그러나 향후 진료지침을 위하여 혈청 hs-CRP이 높은 환자에게 스타틴치료, 적극적으로 LDL 콜레스테롤 저하시키기 위한 고용량 스타틴, 특정 이상지질혈증 환자에서 스타틴 이외 지질조절약물의 단일 혹은 병용요법에 대한 새로운 연구를 주목할 필요가 있다.

염증에 대한 기존 근거와 국내 진료지침

뇌혈관내피세포의 손상을 유발하는 위험인자나 질환은 혈관 내 혈전생성과 뇌졸중 위험도를 증가시킨다. 뇌졸중의 주요 원인 중 하나인 죽상경화(atherosclerosis)는 혈관 내피세포의 손상에 의한 만성염증질환이다.⁴⁷ 많은 코호트연구에서 CRP 증가와 심혈관질환과 뇌졸중 발생과의 강력한 연관성을 보고하였으며, 건강한 성인에서 CRP가 올라감에 따라 뇌졸중발생위험도가 2-3배까지 증가하는 것으로 알려졌다.^{48,49} 임상시험에서 스타틴은 관상동맥내 죽상경화 진행과 심혈관질환의 발생을 감소시켰는데 이는 CRP의 감소와 밀접한 관계가 있었다.⁵⁰⁻⁵² 또한, 지질이 정상이고, CRP가 증가한 환자를 스타틴으로 치료하면 심혈관질환이 감소하였다. 그러나 이 연구는 뇌졸중예방효과를 분

석하지는 않았다.⁵³ 죽경화성혈관질환과 염증반응과 그 지표와의 관계에 대하여 현재 많은 연구가 진행되고 있으나 실제 환자 치료에 적용하려면 더 많은 연구가 필요하다. 이러한 근거를 바탕으로 기술한 뇌졸중 일차예방을 위한 염증에 대한 현재 국내 진료지침은 다음과 같다(Table 4).

2007년 7월 1일부터 2010년 11월 30일 사이에 새롭게 발표된 염증에 관한 주요 연구결과

‘염증과 뇌졸중 일차예방(Inflammation and Primary Stroke Prevention)’ 검색결과 무작위배정 임상시험 1개와 메타분석 2개가 확인되었다.

1) Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein

JUPITER 임상시험 결과, 혈청 hs-CRP가 2.0 mg/L 이상인 환자에서 스타틴이 첫 뇌졸중이나 심혈관질환 발생을 감소시켰으나, 앞에서 언급한 제한점을 고려하면 결과를 신중하게 해석해야 한다.^{35,36}

2) Association Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Disease: A Systematic Review

Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂)와 뇌졸중을 포함한 심혈관질환 발생과의 관련성을 보고한 14개 관찰연구(20,549명)를 메타분석한 논문으로, 고전적 혈관질환 위험인자 보정 후에도 Lp-PLA₂ 농도 또는 활동도 증가가 심혈관질환의 독립적 위험인자로 나타났다(OR, 1.60; 95% CI 1.36 to 1.89).⁵⁴ 따라서 Lp-PLA₂ 측정이 심혈관질환 위험도 평가에 도움이 될 수 있으며, Lp-PLA₂가 잠재적인 치료목표가 될 수 있음을 제시하였다. 그러나 뇌졸중을 따로 분리하여 Lp-PLA₂와 연관성을 분석하지는 않았다.

3) C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis

2010년 발표된 전향적 관찰연구 총 54개에 대한 메타분석으로, 심혈관질환 병력이 없는 160,309명(1.31 million person-years at risk, 27,769 fatal or non-fatal disease outcomes)의 자료를 분석하였다.⁵⁵ 이 연구에서 고전적인 허혈혈관질환 위험인자를 가지고 있는 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 CRP가 높았으며, CRP와 허혈혈관질환 발생위험도는 로그-선형적관계(Log-linear relationship)가 있었다. 성별, 나이, 고전적 혈관질환 위험인자, 피브리노겐의 변수를 보정하여도 자연로그 CRP 값(log_eCRP)이 일 표준편차(1 standard deviation, SD) 증가에(SD of log_eCRP=1.1, CRP 측정값으로는 3배 CRP 증가) 따른 심혈관질환의 대응위험비(corresponding risk ratios [RRs])는 관상동맥질환 1.32 (95% CI 1.18 to 1.49), 허혈뇌졸중 1.34 (95% CI 1.18 to 1.52), 혈관질환 사망 1.34 (95% CI 1.18 to 1.52), 비혈관질환 사망 1.34 (95% CI 1.20 to 1.50)로 유의하게 증가하였다. 결론적으로 관상동맥질환, 허혈뇌졸중, 혈관성 사망 같은 심혈관질환 위험은 CRP가 증가함에 따라 높아지므로, 만성적인 염증반응이 심혈관질환의 독립적 위험인자일 가능성이 높다. 그러나 고전적 위험인자와 피브리노겐을 보정하면 대응위험비가 상당히 감소하여, CRP와 심혈관질환 발생의 연관성이 부분적으로는 두 변수에 의한 것으로 생각한다.

뇌졸중 일차예방과 관련된 염증에 대한 외국 뇌졸중 진료지침 수정 현황

2010년 뇌졸중 일차예방을 위한 ASA 진료지침 개정안에서 염증 분야의 주요 개정 권고안은 다음과 같다(Table 5). 첫째, 비록 임상 진료에서 유용성이 입증되지 않았으나, 환자코호트(case-cohort) 연구와 메타분석 결과에 근거하여 심혈관질환이 없는 환자에서 뇌졸중 고위험군을 선별하기 위하여 염증표지인

Table 4. 2009 Korean Stroke Guideline of Inflammation Management for Primary Stroke Prevention

1. 모든 성인에서 심뇌혈관질환의 위험도를 평가하기 위한 선별검사로 hs-CRP를 측정할 근거는 부족하다(권고수준 C, 근거수준 IV).
2. 뇌졸중 고위험군에서는 hs-CRP 수치와 관계없이 적극적인 위험인자의 조절이 필요하다(권고수준 A, 근거수준 Ia).
3. 심혈관질환의 중등도 위험군에서 위험인자의 치료 강도를 결정하는데 hs-CRP 수치가 고려될 수 있다(권고수준 B, 근거수준 III).

Table 5. 2010 American Stroke Association (ASA) Guidelines of Inflammation for Primary Stroke Prevention

1. Measurement of inflammatory markers such as hs-CRP or Lp-PLA₂ in patients without CVD may be considered to identify patients who may be at increased risk of stroke, although their effectiveness (ie, usefulness in routine clinical practice) is not well established (Class IIb; Level of Evidence B).
2. Patients with chronic inflammatory disease such as RA or SLE should be considered at increased risk for stroke (Class I; Level of Evidence B).
3. Treatment of patients with elevated hs-CRP with a statin to decrease stroke risk might be considered (Class IIb; Level of Evidence B).

자인 hs-CRP 또는 Lp-PLA₂ 측정을 고려할 수 있다.^{54,56} 둘째, 전향적 코호트연구 결과를 바탕으로 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)이나 전신홍반루프스(systemic lupus erythematosus) 같은 전신만성염증질환(systemic chronic inflammatory disease)도 뇌졸중의 위험인자로 고려해야 한다. 마지막으로 JUPITER 결과를 바탕으로 hs-CRP가 증가한 환자에서 뇌졸중예방을 위하여 스타틴 사용을 고려할 수 있다. 그러나 많은 환자를 대상으로 스타틴치료를 위해 hs-CRP 측정이 유용한지 검증이 필요하다 (Class IIb, Level of Evidence B).

뇌졸중 일차예방과 관련된 염증에 대한 국내 진료지침 개정을 위한 제안

이상 소개한 연구결과를 정리하면, 메타분석 결과 Lp-PLA₂와 CRP는 심혈관질환의 독립적 위험인자일 가능성이 높으나 관찰연구에서 얻어진 결과이므로 인과관계에 대한 확실한 근거는 부족하다. JUPITER 결과를 바탕으로 hs-CRP가 증가한 환자에서 뇌졸중예방을 위하여 스타틴 사용을 고려할 수도 있으나, 일부 환자에서 비교적 짧은 추적관찰기간 동안 얻어진 결과라는 제한점이 있다.

결론적으로 현재까지 연구결과를 고려할 때, 뇌졸중 일차예방을 위한 염증에 대한 국내 진료지침 개정은 이른 것으로 생각한다. 향후 진료지침 개정을 위하여 뇌졸중 일차예방을 위한 염증표지자 측정의 유용성과 혈청 hs-CRP가 증가한 환자에게 스타틴 치료 효과에 대한 추가 연구결과를 주목할 필요가 있다.

REFERENCES

- Korean Center for Disease Control. Construction of National Surveillance System for Cardiovascular & Cerebrovascular Diseases. 2006.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
- Clinical Research Center for Stroke. *Clinical Practice Guideline for Stroke*. 1st ed. Seoul: Clinical Research Center for Stroke, 2009.
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-584.
- Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
- Iso H, Jacobs D, Wentworth D, Neaton J, Cohen J. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
- Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980;11:14-21.
- Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980;9:722-740.
- Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002;56 Suppl 1:i19-24.
- Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623-631.
- Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999;30:2535-2540.
- Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863-1868.
- Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-572.
- Kurth T, Everrett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556-562.
- Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-1131.
- Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, Goldbourt U. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry. *Arch Intern Med* 2002;162:993-999.
- Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863-868.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000;31:1882-1888.
- Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* 1994;309:11-15.
- Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1639-1647.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.

- Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149-1158.
26. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
28. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-381.
29. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103: 2828-2833.
30. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke* 2007;38:1104-1109.
31. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;196:489-496.
32. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-2152.
33. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-316.
34. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38:1959-1966.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
36. de Lorge M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010;170: 1032-1036.
37. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
38. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
39. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069-1077.
40. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353-361.
41. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151:622-630.
42. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
43. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157-166.
44. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
45. Gupta A, Guyomard V, Zaman MJ, Rehman HU, Myint PK. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv Ther* 2010;27:348-364.
46. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
47. Ross R. Atherosclerosis -- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
48. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144:233-238.
49. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-1565.
50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495- 1504.
51. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
52. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin Therapy, LDL cholesterol, C-Reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
53. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344: 1959-1965.
54. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-165.
55. Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 132-140.
56. Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, Hu Y, Bang H, Coresh J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2009;40:376-381.